

**HUGO JEFTER MENDES DE AMORIM**

**FEOCROMOCITOMA EM CRIANÇAS:  
relato de três casos**

**Trabalho apresentado à Universidade  
Federal de Santa Catarina, para a  
conclusão do Curso de Graduação em  
Medicina.**

**Florianópolis  
Universidade Federal de Santa Catarina  
2011**

**HUGO JEFTER MENDES DE AMORIM**

**FEOCROMOCITOMA EM CRIANÇAS:  
relato de três casos**

**Trabalho apresentado à Universidade  
Federal de Santa Catarina, para a  
conclusão do Curso de Graduação em  
Medicina.**

**Coordenador do curso: Prof. Carlos Eduardo Andrade Pinheiro  
Orientador: Prof. Dr. José Antonio de Souza  
Co-orientadores: Prof. Dr. Edevard José de Araújo  
Profa. Denise Bousfield da Silva**

**Florianópolis  
Universidade Federal de Santa Catarina  
2011**

## AGRADECIMENTOS

A Deus, pela vida, saúde e graças durante toda minha vida.

Aos meus pais, Raimundo Ferreira de Amorim e Gineide Mendes de Amorim, exemplos perfeitos de pessoas honradas e dedicadas, que sempre me conduziram num caminho construído por dedicação, responsabilidades e altruísmo, dedico este trabalho, em retribuição a confiança e amor a mim administrados.

À Claudia e Kesia Mendes de Amorim, minhas irmãs pelo apoio e incentivo.

A Jesarela Maria de Souza, minha namorada, pelo apoio e companheirismo durante todo o tempo.

Ao Prof. José Antônio de Souza, mestre e orientador, exemplo de simplicidade e humildade como homem e médico.

Agradeço aos meus co-orientadores Prof<sup>a</sup> Denise Bousfield da Silva e Prof<sup>o</sup>. Edevard José de Araújo.

Ao Prof. Maurício José Lopes Pereima, Tânia Regina Fernandes Tavares e Jucélia Assis pela amizade e companheirismo durante o período que passamos juntos na Coordenadoria do Curso de Graduação em medicina.

Aos amigos que conquistei nessa cidade, companheiros de tantas histórias e momentos especiais. Agradeço pelo apoio, ajuda e inspiração na realização deste trabalho.

## RESUMO

Feocromocitoma e paragangliomas são neoplasias de células cromafins muito raros em crianças, que determinam sinais e sintomas decorrentes da liberação de catecolaminas. É uma causa importante de hipertensão arterial sistêmica em crianças. Na maioria das vezes o tumor é esporádico, mas também pode estar associado a doenças genéticas. O diagnóstico é baseado na detecção de níveis elevados de catecolaminas e metanefrinas em amostras sérica e urinária. O tratamento cirúrgico consiste de adrenalectomia e da ressecção dos focos extra-adrenais quando se tratar de paragangliomas. O seguimento pós-operatório dos pacientes é periódico de maneira a rastrear tanto recidivas tumorais quanto doenças genéticas associadas. Este trabalho visa relatar três casos de crianças atendidas no Hospital Infantil Joana de Gusmão em Florianópolis/SC bem como realizar uma revisão de literatura.

## **ABSTRACT**

Pheochromocytoma and paragangliomas are tumors of chromaffin cells very rare in children, which determine the signs and symptoms caused by catecholamine release. It is an important cause of hypertension in children. In most cases the tumor is sporadic, but can also be associated to genetic diseases. The diagnosis is based on the detection of elevated levels of catecholamines and metanephrines in serum and urine samples. The surgical treatment consists in adrenalectomy and resection of the foci of extra-adrenal paragangliomas of the case. The postoperative follow-up of patients is periodic in order to trace both tumor recurrence as associated genetic diseases. This report describes three cases of children treated at the Hospital Infantil Joana de Gusmão in Florianópolis/SC and performing a literature review.

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

A: Adrenalina

CMT: Carcinoma medular de tireóide

HAS: Hipertensão arterial sistêmica

Hb: Hemoglobina

Ht: Hematócrito

NA: Noradrenalina

NEM: Neoplasia endócrina múltipla

RHA: Ruídos hidroaéreos

RNM: Ressonância nuclear magnética

SNS: Sistema nervoso simpático

TC: Tomografia computadorizada

USG: Ultrassonografia

VHL: Von Hippel-Lindau

VHS: Velocidade de hemossedimentação

VMA: Ácido vanilmandélico

VR: Valor(es) de referência

<sup>131</sup>I-meta-iodo-benzil-guanidina: I-MIBG

## **LISTA DE APÊNDICES**

APÊNDICE 1 – Termo de consentimento livre e esclarecido.....	33
APÊNDICE 2 – Justificativa da ausência do termo de consentimento livre e esclarecido.....	34

## SUMÁRIO

AGRADECIMENTOS.....	iii
RESUMO .....	iv
ABSTRACT .....	v
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS.....	vi
LISTA DE APÊNDICES.....	vii
SUMÁRIO.....	viii
1. INTRODUÇÃO.....	1
2. OBJETIVO .....	5
3. REVISÃO DA LITERATURA .....	6
4. RELATO DOS CASOS .....	21
5. DISCUSSÃO .....	27
REFERÊNCIAS .....	30
NORMAS ADOTADAS .....	32
APÊNDICE.....	33



## 1. INTRODUÇÃO

Feocromocitomas são tumores originários das células cromafins do eixo simpático adrenomedular, caracterizados pela autonomia na produção de catecolaminas, mais freqüentemente adrenalina e/ou noradrenalina<sup>1</sup>. A localização medular é a mais freqüente (90% dos casos), podendo, entretanto, ter origem em paragânglios da base do crânio até a bifurcação das artérias ilíacas, ou no órgão de Zuckerkandl. Esses tumores localizam-se mais raramente em tórax, bexiga ou cérebro, sendo assim denominados feocromocitomas extra-adrenais ou paragangliomas<sup>1</sup>.

Feocromocitomas e paragangliomas são neoplasias raras em crianças, com incidência de 0,11 caso para cada milhão de crianças<sup>6</sup>. Os tumores provenientes da medula adrenal são denominados feocromocitomas, e aqueles com origem extra-adrenal são chamados paragangliomas. Em decorrência da natureza incomum da doença e da limitada experiência com feocromocitomas em crianças bem como a similaridade com a apresentação clínica, diagnóstico e tratamento entre crianças e adultos, a grande parte das discussões incluem informações derivadas de literatura em adultos<sup>2</sup>.

Os sinais e sintomas dos feocromocitomas e paragangliomas são causados pela hipersecreção tumoral de norepinefrina, epinefrina e dopamina, embora o aumento da atividade simpática também possa contribuir na dosagem sérica de tais substâncias. A tríade clássica de sintomas nesses tumores consiste em episódios de cefaléia, sudorese e taquicardia, geralmente acompanhada por hipertensão arterial sistêmica (HAS). Sintomas causados pelo efeito de massa do tumor, tais como dor e distensão abdominais ou dor lombar são encontrados em 30% das crianças e HAS ocorre em 64% dos pacientes<sup>5</sup>. Em contraste com os adultos, nos quais há uma alta incidência de HAS paroxística, a maioria das crianças tem HAS sustentada. Outros sintomas podem ocorrer com menor freqüência, como palidez, hipotensão ortostática (o que também pode refletir uma diminuição do volume plasmático), diminuição do trânsito intestinal, doenças psiquiátricas, visão turva, perda de peso, poliúria, polidipsia, aumento da velocidade de hemossedimentação (VHS), hiperglicemia e uma cardiomiopatia dilatada os quais podem refletir o efeito tóxico do excesso de catecolaminas<sup>2</sup>.

A maioria dos sintomas e sinais encontrados em pacientes com feocromocitoma é consequência direta dos efeitos cardiovasculares, metabólicos e viscerais das catecolaminas,

mesmo que nem sempre seja possível correlacionar o quadro clínico com os níveis destas aminas<sup>3</sup>.

Na maioria das vezes, o feocromocitoma é um tumor esporádico e não familiar. Entretanto, ele pode apresentar-se como uma doença genética, com herança autossômica dominante de alta penetrância, ocorrendo isoladamente ou associado a outras patologias. As causas genéticas de feocromocitoma incluem as neoplasias endócrinas múltiplas do tipo 2 (NEM2), doença de Von Hippel-Lindau (VHL), neurofibromatose tipo 1 (NF1), síndrome de paraganglioma familiar e feocromocitoma isolado<sup>5</sup>. Estabelecer que um paciente com feocromocitoma tenha uma dessas síndromes é importante, tanto para o paciente como para a sua família pelo risco aumentado de um segundo tumor associado<sup>4</sup>.

Quando o diagnóstico de feocromocitoma não é simultâneo às doenças genéticas referidas, o tempo de aparecimento do segundo tumor varia de dois até mais de 10 anos. Essa observação demonstra que, uma vez diagnosticado um dos tumores da síndrome, o outro deve ser investigado por tempo prolongado, sendo que o rastreamento deve ser feito anualmente ou a cada dois anos, por um tempo mínimo de 20 anos<sup>3</sup>.

O diagnóstico baseia-se na evidência da produção autônoma de catecolaminas ou seus metabólitos, sendo disponíveis as dosagens de ácido vanilmandélico (VMA), adrenalina e noradrenalina plasmáticas e urinárias, metanefrinas e normetanefrinas urinárias, além dos testes funcionais e métodos de imagem<sup>1</sup>.

No diagnóstico bioquímico do feocromocitoma usa-se a combinação de dois métodos disponíveis e repete-se cada um deles pelo menos uma vez a fim de se obter melhor acurácia dos resultados. A determinação da dopamina ou do seu metabólito traz pouca informação adicional, exceto nos raros pacientes com secreção excessiva e predominante dessa catecolamina<sup>3</sup>.

A decisão quanto à abordagem cirúrgica do feocromocitoma depende da localização do tumor e não deve ser tomada antes de se obter uma evidência radiológica do tumor, já que este pode ser múltiplo ou estar localizado em posições extra-adrenais. Como os feocromocitomas são em geral tumores grandes, a sua identificação, com a utilização dos métodos radiológicos atuais, não é problemática, exceto nos casos de tumores situados em localizações incomuns. Os métodos mais frequentemente utilizados na identificação topográfica do feocromocitoma são tomografia computadorizada (TC), ressonância nuclear magnética (RNM) e mapeamento de corpo inteiro com <sup>131</sup>I-meta-iodo-benzil-guanidina (I-MIBG)<sup>4</sup>.

No diagnóstico diferencial do feocromocitoma, deve-se considerar várias condições clínicas tais como HAS essencial, ansiedade, síndrome do pânico, hiperplasia adrenomedular primária, hipertireoidismo, taquicardia paroxística, menopausa, enxaqueca, epilepsia diencefálica, eclâmpsia ou pré-eclâmpsia, hipertensão arterial por inibidores da MAO, hipoglicemia, neuroblastoma, ganglioneuroblastoma, infecções agudas, falência barorreflexa, ingestão de drogas (anfetamina, cocaína, ácido lisérgico, efedrina, fenilpropanolamina), suspensão de clonidina, insônia familiar fatal dentre outras.

O acesso cirúrgico ao tumor primário deve permitir inspeção total da lesão e, em casos de suspeita de malignidade, permitir oportunidade de acessar a doença loco-regionalmente bem como seus elementos vasculares e as metástases<sup>6</sup>. No pré-operatório, é necessário o uso de bloqueadores alfa-adrenérgicos por no mínimo duas semanas antes da cirurgia, para controle dos paroxismos, além da liberação da ingesta de sal para a reexpansão do volume sanguíneo<sup>1</sup>.

A droga tradicionalmente recomendada na literatura é a fenoxibenzamina, bloqueador alfa-adrenérgico não específico ( $\alpha_1$  e  $\alpha_2$ ), não competitivo e de ação prolongada. Mais recentemente, têm sido utilizados o prazosin ou o doxazosin, que são bloqueadores  $\alpha_1$  específicos, competitivos e com tempo de ação mais breve<sup>3</sup>.

O tratamento cirúrgico, com retirada total de todos os focos de tecido tumoral, constitui o único tratamento definitivo do feocromocitoma<sup>5</sup>. A mortalidade cirúrgica era de aproximadamente 15% até a década de 80, mas o relato da experiência da *Mayo Clinic* com 77 pacientes com feocromocitoma, operados no período de 1980 a 1986, já revelava uma mortalidade intra-operatória de 1,3%.

A exploração cirúrgica é limitada à região onde o tumor foi localizado pelos métodos de imagem e a incisão cirúrgica transperitoneal transversa é a de eleição, para feocromocitomas. Entretanto, outra abordagem vem sendo desenvolvida para esses casos, como a adrenalectomia por via laparoscopia anterior ou lateral. Todo feocromocitoma deve ser tratado como potencialmente maligno, devendo ser retirado com a cápsula intacta, assim como, o tecido conjuntivo e a gordura ao redor. A malignidade é constatada pela presença de metástases, principalmente nos ossos, fígado, pulmões, e invasão de microvasos, e não somente pela histologia<sup>1</sup>.

No pós-operatório, pode-se observar hipotensão arterial, decorrente da dessensibilização dos receptores adrenérgicos às catecolaminas, assim como pela depleção volumétrica e efeito prolongado dos alfabloqueadores. O excesso de reservas catecolaminérgicas por até uma semana da cirurgia permitem os episódios de hipertensão

arterial principalmente pela instabilidade autonômica. A persistência da HAS ou sua recorrência leva à suspeita sobre tumor residual ou presença de metástases. A monitorização glicêmica deve ser mantida no pós-operatório, devido ao risco de hipoglicemia (suspensão do efeito supressor das catecolaminas sobre a liberação insulínica), secundária à hiperinsulinemia<sup>1</sup>.

O feocromocitoma é na maioria das vezes curável com diagnóstico e tratamentos adequados, apresentando cerca de 10% de malignidade<sup>1</sup>.

Com este estudo, pretende-se ressaltar a importância do diagnóstico diferencial de HAS em crianças frente aos principais aspectos epidemiológicos e às manifestações clínicas mais frequentes da doença, visando deste modo proporcionar um diagnóstico precoce e encaminhamento para tratamento em centros de referência.

## **2. OBJETIVO**

Relatar três casos de feocromocitoma em crianças e realizar uma revisão da literatura.

### 3. REVISÃO DA LITERATURA

Os feocromocitomas são tumores originados nas células cromafins do eixo simpático adrenomedular, produtores autônomos de catecolaminas, especialmente adrenalina e/ou noradrenalina<sup>1</sup>.

Geralmente é um tumor solitário, unilateral, encapsulado, que em 90% dos casos se localiza na medula da suprarrenal. É uma causa rara de hipertensão arterial (0,1%)<sup>7</sup>, porém a sua manifestação clínica mais comum é a elevação da pressão arterial<sup>3</sup>.

O tumor ocorre em todas as faixas etárias, embora seja uma doença mais freqüente na vida adulta, preferencialmente entre a 3ª e 4ª décadas de vida. Em estudos relativos a feocromocitomas detectados na investigação de incidentalomas adrenais demonstrou-se que esses tumores ocorreram numa faixa etária mais avançada<sup>3</sup>.

Originalmente descrito por Frankel em 1886, o feocromocitoma é um tumor de incidência rara (dois a oito casos para cada 1.000.000 de habitantes/ano), apenas 10 a 20% dos casos ocorrem na infância e o pico de incidência é entre a terceira e a quinta décadas de vida<sup>10</sup>. O relato de feocromocitoma em crianças é pouco freqüente, pois apenas 10% deles ocorrem na primeira década de vida e, usualmente, no sexo masculino.<sup>4</sup>

Logo após o nascimento, a maioria das células cromafins, com exceção das células da medula adrenal, se degenera, de modo que 85 a 95% dos feocromocitomas são encontrados na medula adrenal. Os tumores também podem ter origem fora da medula adrenal, sendo denominados paragangliomas funcionais. Ocorrem mais freqüentemente no órgão de Zuckerkandl (75%), mas também podem ser encontrados no tórax, abdome, pelve, mediastino e pescoço<sup>10</sup>.

Estimava-se que cerca de 1 em cada 1000 pacientes hipertensos fosse portador de feocromocitoma. As avaliações de populações de hipertensos, de material de autópsia e de pacientes portadores de incidentaloma adrenal têm demonstrado, no entanto, uma prevalência um pouco maior dessa doença<sup>8</sup>.

A incidência de feocromocitoma maligno é de cerca de 0,02 caso por milhão de crianças. Relatórios de três estudos com 24, 50 e 58 pacientes pediátricos, sugerem uma malignidade de 25%, 56% e 12%, respectivamente. Os mesmos três estudos relataram, respectivamente, feocromocitoma bilateral em 25%, 32% e 34% das crianças e paragangliomas em 8%, 18% e 22%, respectivamente<sup>6</sup>.

A maioria dos sintomas e sinais encontrados em pacientes com feocromocitoma é consequência direta dos efeitos cardiovasculares, metabólicos e viscerais das catecolaminas, embora nem sempre seja possível correlacionar o quadro clínico com os níveis destas aminas. Essa falta de correlação foi muito bem demonstrada em trabalho de *Bravo et al.*<sup>5,11,12</sup>, no qual os autores observaram pacientes com o mesmo nível de pressão arterial e níveis bastante diferentes de catecolaminas, bem como pacientes com o mesmo nível de catecolaminas e com pressões arteriais bastante diferentes (desde normal até muito elevada)<sup>11</sup>.

Conforme *Pereira et al.*<sup>3</sup> relataram que diversos fatores explicariam essa não-relação, a qual esperaríamos ser uma relação direta entre níveis de catecolaminas circulantes e a pressão arterial. Primeiramente, pensava-se na variabilidade individual da sensibilidade dos vasos periféricos às catecolaminas. Secundariamente, tal estudo mostrou que a liberação constante de catecolaminas leva a uma diminuição da sensibilidade dos receptores adrenérgicos às catecolaminas, fenômeno esse descrito como *down regulation*, e que poderia explicar a ocorrência de níveis elevados de catecolaminas e pressão arterial normal. Tal critério também poderia explicar a hipotensão arterial que pode ocorrer nos pacientes com feocromocitoma. Em terceiro lugar, manter a vasoconstrição pode levar a uma resposta adaptativa de diminuição da volemia, tendendo a diminuir a pressão arterial, mesmo diante de valores séricos elevados de catecolaminas. Ainda que essa hipovolemia não tenha sido documentada em todos os pacientes com feocromocitoma<sup>8</sup>, ela poderia justificar tanto a falta de correlação entre os níveis de catecolaminas e os da pressão arterial, como também a presença da hipotensão postural. Outro fator a ser considerado é que o feocromocitoma poderia produzir substâncias vasodilatadoras atuando de maneira somatória às das catecolaminas, modificando a resposta dos vasos e, portanto, o efeito final sobre a pressão arterial<sup>10-15</sup>.

É importante destacar que tais tumores também podem produzir outras substâncias vasoconstritoras, além das catecolaminas, sendo uma delas o neuropeptídeo Y podendo assim explicar a falta de correlação entre pressão arterial e o nível de catecolaminas. Por último, sabemos que o sistema nervoso simpático contribui para a hipertensão arterial dos pacientes com feocromocitoma, demonstrado pela resposta de queda de pressão arterial após a administração de agonista alfa2 de ação central (clonidina), inibindo assim o tônus simpático. Isso ocorre pelo fato de que as catecolaminas liberadas pelo tumor, além de serem metabolizadas, também são armazenadas no neurônio pós-ganglionar simpático. Dessa forma, qualquer fator que ative o sistema simpático poderá causar crises hipertensivas importantes sem necessariamente aumentar proporcionalmente o nível de catecolaminas circulantes,

porque a NA liberada na placa efetora tem grande eficácia biológica. *Bravo et al*<sup>5,11,12</sup>. demonstraram tal fenômeno, de ativação do SNS, explicando a dissociação existente entre os níveis de catecolaminas circulantes e da pressão arterial comprovando o porquê de tais fatores atuarem no sistema nervoso central (hipoglicemia, estresse, anestesia etc.) e levarem a crises de hipertensão arterial em pacientes com feocromocitoma<sup>12</sup>.

Conforme revisão de *Faiçal et al.*<sup>1</sup>, a tríade clássica do feocromocitoma, associado à hipertensão arterial, é composta por cefaléia, sudorese profusa e palpitações. Entretanto, muitos pacientes não apresentam taquicardia, e durante os paroxismos raramente pode ser observada bradicardia. Outros sintomas são ansiedade, rubor facial, palidez cutânea, náuseas, vômitos, dispnéia e dor precordial, provavelmente provenientes das alterações vasomotoras<sup>1</sup>.

As cefaléias no feocromocitoma são parte integrante de um complexo de sinais e sintomas paroxísticos. Elas são caracterizadas por: duração média de segundos até horas; frequência de uma a três vezes ao dia; localização bilateral frontal com irradiação temporal ou, mais raramente, unilateral e occipital; taquicardia e sudorese antecedendo os quadros álgicos; palidez e elevação da pressão arterial acompanha as crises de cefaléia. Atividades físicas, posição supina, manobras de Valsalva, retirada do tumor são considerados como fatores desencadeantes, de piora e de melhora clínica<sup>9</sup>.

Conforme *Piovesam et al.*<sup>9</sup> os critérios diagnósticos da cefaléia no feocromocitoma propostos pela *International Headache Society* (IHS) sugerem íntima relação com a hipertensão arterial. Estes conceitos podem ser questionados à medida que novos casos e recentes descobertas farmacológicas surgem<sup>9</sup>.

Além dos paroxismos hipertensivos, segundo *Costa et al.*<sup>13</sup> os níveis elevados de catecolaminas e os seus efeitos em receptores  $\alpha$ - e  $\beta$ -adrenérgicos podem causar diminuição da tolerância à glicose por supressão da liberação de insulina e estimulação hepática da liberação de glicose, causando situações de hiperglicemia que, em alguns casos, exige administração exógena de insulina. Outra manifestação frequente é a perda de peso, que pode atingir 10% do peso corporal. Em situações de vasoconstrição intensa com isquemia muscular, já foram observados casos de rabdomiólise extensa, com insuficiência renal induzida por mioglobinúria. Os níveis cronicamente elevados de catecolaminas levam também a que se desenvolvam diversas alterações cardíacas. É frequente observar sinais electrocardiográficos de hipertrofia ventricular esquerda decorrente da hipertensão sustentada e de difícil controle, assim como miocardiopatias congestivas com miocardite e fibrose miocárdica. A recuperação completa das situações de miocardite pode ser possível após a exérese tumoral. Entretanto em alguns casos a miocardite pode ser irreversível e refratária<sup>13</sup>.



O feocromocitoma e os paragangliomas em geral são tumores esporádicos, não familiares, contudo, podem apresentar-se como tumores genéticos que obedecem a uma herança autossômica dominante de alto grau de penetrância, aparecendo tanto isoladamente, quanto associado a outras doenças genéticas tais como as neoplasias endócrinas múltiplas tipos 1 e 2 (NEM1 e NEM2), doença de von Hippel-Lindau (VHL), neurofibromatose tipo 1 (NF1) e síndrome de paraganglioma familiar<sup>8</sup>.

Pelo menos três (e provavelmente um número maior, à medida que dados mais recentes são incorporados na literatura) síndromes clínicas apresentam, de forma bem documentada, o feocromocitoma como um dos seus componentes, ou seja, a neoplasia endócrina múltipla do tipo 2 (NEM 2), a síndrome de von Hippel-Lindau e neurofibromatose tipo 1<sup>14</sup>.

O protooncogene RET pode ser considerado um dos mais extensamente estudados no aspecto genético. O RET foi caracterizado em 1993 como o gene responsável pela susceptibilidade à neoplasia múltipla tipo 2 (NEM 2). Tal termo abriga um conjunto de três síndromes, NEM 2A, NEM 2B e carcinoma medular de tiróide familiar (CMT-F), as quais possuem elementos clínicos comuns. As três síndromes se caracterizam pela presença de carcinoma medular de tiróide ou seu precursor, hiperplasia de células C, (sendo que no tipo 2A a este quadro se associam feocromocitoma em cerca de 50% dos casos comumente bilateral) e hiperparatireoidismo resultante de hiperplasia e adenoma de múltiplas paratiróides<sup>3,11,19</sup>.

Em vista desta vasta quantidade de informação gerada pela análise de mutações do RET em populações de várias origens étnicas afetadas por NEM 2, tem sido possível se delinear uma correlação genotípica-fenotípica neste grupo de doenças<sup>8</sup>.

As correlações genótipo-fenótipo em NEM 2A e CMT-F são mais complexas, uma vez que uma maior variedade de mutações pode causar ambas as síndromes, além da existência de mutações idênticas encontradas nos dois subtipos. Assim, o modelo corrente defende a existência de diferentes patamares de sensibilidade dos tecidos-alvo às diferentes formas mutantes do RET. As mutações do códon 634, típicas de NEM 2A, se associam à alta expressão de RET na superfície celular e aumentam a susceptibilidade para acometimento adrenal e de paratiróide<sup>6,8</sup>.

No tipo 2B, o feocromocitoma também é encontrado, assim como neurinomas mucosos do trato gastrointestinal, hábito marfanóide e alterações de desenvolvimento embrionário. Hiperparatireoidismo é virtualmente ausente nestes casos. CMT-F se caracteriza pela exclusiva presença de hiperplasia ou carcinoma de células C da tiróide em pelo menos dois indivíduos consanguíneos em primeiro grau, sem outros componentes clínicos. Contudo,

embora nem todos os pacientes com NEM 2B apresentem feocromocitoma, este fato não determina qualquer variação em relação ao perfil genotípico da doença. Até o momento, a base para variação clínica entre famílias afetadas pela mesma mutação não está esclarecida. Portanto, é possível que estas mutações sejam necessárias mas não suficientes para o desenvolvimento de feocromocitomas, e que outros fatores ainda não identificados possam contribuir para o aparecimento destes tumores em alguns casos de NEM 2B.<sup>3-5</sup>

A associação de feocromocitoma com a síndrome de von Hippel-Lindau (VHL) é bem conhecida. Contudo, diferente do que se observa em NEM 2, há uma enorme variabilidade clínica. São duas as principais variantes de VHL, de acordo com a ausência ou presença de feocromocitoma, os tipos I e II, respectivamente. As manifestações descritas no tipo I são carcinoma renal, hemangioblastoma do sistema nervoso central (cerebelo, medula espinhal, retina), cistos de rim, pâncreas ou epidídimo<sup>14</sup>. O tipo II, apresentando feocromocitoma, pode ser, por sua vez, dividido em três subtipos: IIA, representa famílias com alto risco de desenvolvimento de carcinoma renal; IIB, baixo risco de carcinoma renal; e, mais recentemente, reconheceu-se o grupo IIC, na qual o feocromocitoma apresenta-se como a única manifestação clínica da doença. Este último subgrupo, cuja frequência ainda não está bem definida, parecem representar formas frustras de VHL<sup>8</sup>.

O feocromocitoma pode se associar mais raramente (1 a 5% dos casos) à neurofibromatose do tipo 1 (NF1), cujo diagnóstico é clínico. Ocorre, à semelhança do tumor esporádico, em pacientes com idade mais avançada e é, com menor frequência, bilateral ou extra-drenal<sup>3</sup>. O NF1 foi o primeiro gene responsável por uma desordem genética associada ao feocromocitoma a ser identificado. Ele possui uma das maiores taxas de mutações observadas entre os genes humanos e aproximadamente 50% dos casos de neurofibromatose representam mutações de novo do NF1. Mutações germinativas deste gene localizado no cromossomo 17q determinam a susceptibilidade à neurofibromatose tipo 1. Tal doença, componente do grupo de facomatoses, é uma desordem autossômica dominante cuja frequência é de 1 em cada 3.500 a 4.000 nascimentos. Como a neurofibromatose é uma doença polimórfica, com extensa variação clínica dentro de um mesmo grupo familiar, não está claramente estabelecido se a presença de feocromocitoma em um indivíduo afetado determina um aumento no risco de recorrência familiar do tumor em pacientes com mutação no NF1<sup>14</sup>.

A suspeita clínica de feocromocitoma, embora seja facilmente levantada nos pacientes com quadro clínico característico, pode não ser cogitada nos casos atípicos ou assintomáticos, e o tumor pode não ser detectado, com consequências por vezes letais para o paciente. Para

evitar esta ocorrência, *Pereira et al.*<sup>3</sup> recomendam que a principal atitude do médico na investigação de um paciente com a possibilidade, mesmo que remota, de ter feocromocitoma é a de proceder às investigações necessárias, que excluam ou confirmem a existência desse tumor.

No diagnóstico diferencial de feocromocitoma, devemos considerar várias condições clínicas: hipertensão arterial essencial, ansiedade, síndrome do pânico, hiperplasia adrenomedular primária, hipertireoidismo, taquicardia paroxística, menopausa, enxaqueca, lesão intra-craniana, epilepsia diencefálica, eclampsia ou pré-eclampsia, hipertensão por inibidores da MAO, hipoglicemia, neuroblastoma, ganglioneuroblastoma, infecções agudas, falência barorreflexa, ingestão de drogas (anfetamina, cocaína, ácido lisérgico, efedrina, fenilpropanolamina), suspensão de clonidina, insônia familiar fatal dentre outras. Uma entidade clínico-patológica, descrita raramente na literatura, é a hiperplasia adrenomedular primária isolada, que se apresenta com quadro clínico e laboratorial de feocromocitoma em pacientes sem síndrome hereditária, na qual a hiperplasia precede o desenvolvimento do tumor mas não se traduz do ponto de vista clínico<sup>15</sup>.

Outra condição com quadro clínico e laboratorial muito semelhante ao do feocromocitoma é a falência barorreflexa. Nessa situação, ocorre alteração na função dos barorreceptores, presentes em vasos da região cervical, provocada, em geral, por cirurgia e/ou radioterapia prévias, mas podendo também ser idiopática. Em decorrência dessa anormalidade, um estímulo central do sistema nervoso simpático (SNS), que normalmente seria bloqueado por arco reflexo iniciado nos barorreceptores, não é bloqueado, e o organismo fica exposto à ativação simpática que não pode ser contida adequadamente. Uma estimulação constante do SNS pode levar à hiperplasia secundária da medula adrenal, que nada mais é do que um conglomerado de corpos celulares de neurônios pós-ganglionares simpáticos. O diagnóstico dessa entidade só pode ser feito com certeza quando se exclui a possibilidade de feocromocitoma extra-adrenal. O sistema simpático está hiperativo em todos os pacientes portadores com feocromocitoma e, conseqüentemente, também pode haver hiperplasia medular em casos de tumores extra-adrenais. Portanto, pacientes com deficiência de barorreflexo ou com feocromocitomas extra-adrenais (paragangliomas) podem apresentar hiperplasia medular secundária à estimulação constante do SNS<sup>3</sup>.

Deve ser selecionado para o rastreamento bioquímico de feocromocitoma qualquer paciente que tenha manifestações sugestivas de feocromocitoma, mesmo que remotamente. Alguns grupos de pacientes requerem certamente a investigação bioquímica pela determinação das metanefrinas plasmáticas ou pelas determinações de catecolaminas

plasmáticas e metanefrinas urinárias. Esses grupos incluem pacientes com paroxismos de palpitações, cefaléia e sudorese com ou sem hipertensão arterial; com história familiar de feocromocitoma, com manifestações das síndromes genéticas ou com familiares portadores dessas síndromes (NEM2A, VHL, NF1 e paragangliomas); com incidentaloma adrenal; com crises de hipertensão ou arritmias motivadas por intubação, cirurgia, anestesia ou parto ou com hipotensão arterial inexplicável após cirurgia; com crises de hipertensão arterial ou paroxismos adrenérgicos desencadeados por coito, micção, exercícios, mudança de posição; e com crises de hipertensão arterial ou paroxismos adrenérgicos desencadeados pelo uso de alfa-bloqueadores, antidepressivos tricíclicos, fenotiazídicos, histamina, glucagon, tiramina, TRH, ACTH, quimioterápicos<sup>8</sup>.

A avaliação laboratorial, em pacientes com feocromocitoma, demonstra a produção excessiva de catecolaminas, principalmente noradrenalina (NA) e adrenalina (A). Na grande maioria das vezes, isso é possível por meio da determinação das catecolaminas e dos seus metabólitos no plasma ou na urina<sup>1-3</sup>.

A sensibilidade diagnóstica dos vários métodos disponíveis varia dependendo da metodologia empregada nas dosagens e se estas se referem às catecolaminas ou a seus metabólitos. A experiência de vários autores com as catecolaminas plasmáticas revela que existe cruzamento importante entre os valores de pacientes com feocromocitoma e indivíduos normais. Esse problema de baixa especificidade poderia ser contornado elevando-se o limite superior da normalidade, porém nesse caso, a sensibilidade do método cai de forma considerável<sup>3,11</sup>.

Como as catecolaminas são produzidas pelos nervos simpáticos e pela medula adrenal, níveis altos de catecolaminas não são indício específico de feocromocitoma e podem indicar, apenas, atividade aumentada do SNS<sup>1,3,8,15</sup>.

Os tumores se apresentam com heterogeneidade, além de assumirem padrões qualitativos variáveis de secreção. Embora a maioria dos tumores secrete preferencialmente NA, alguns podem secretar apenas adrenalina. Alguns tumores não secretam o hormônio ativo, mas apenas as metanefrinas, que são substâncias derivadas do metabolismo intratumoral das catecolaminas, enquanto outros não metabolizam as catecolaminas no tumor e secretam os hormônios ativos e não seus metabólitos. Portanto, é interessante que se faça a determinação de, pelo menos, um metabólito e de uma catecolamina<sup>6,8</sup>.

Os tumores apresentam variações temporais na sua secreção. Isso significa que em um período de normotensão e ausência de sintomas característicos, pode-se não detectar a hiperprodução de catecolaminas. Esse fato acontece nos em casos mais raros, com produção

episódica de catecolaminas, nos quais o diagnóstico muitas vezes só pode ser feito na vigência ou após uma crise adrenérgica. Entretanto, a maioria dos tumores produz quantidades excessivas de catecolaminas mesmo nos intervalos assintomáticos, e a utilização de amostras de urina coletadas durante intervalos de tempo menores e a determinação de catecolaminas plasmáticas em períodos assintomáticos ou de normotensão não aumenta de maneira significativa os falsos-negativos. Nos poucos casos de secreção hormonal episódica, a determinação das catecolaminas em amostras de urina ou sangue coletadas após a crise adrenérgica pode ser de grande valor diagnóstico<sup>8</sup>.

Alguns medicamentos podem interferir com os níveis séricos e urinários das catecolaminas. Antidepressivos tricíclicos e outros agentes psicoativos, como anfetaminas, buspirona e benzodiazepínicos são capazes de aumentar a concentração urinária das metanefrinas. Os inibidores da MAO elevam as catecolaminas e metanefrinas e diminuem VMA, enquanto a fenoxibenzamina e os alfabloqueadores aumentam as catecolaminas e metanefrinas. Esses medicamentos devem ser interrompidos pelo menos 2 semanas antes da avaliação para que não se tenha um viés de diagnóstico<sup>11</sup>. Ressalta-se que o uso de medicamentos alternativos para tratamento da HAS como os bloqueadores de canais de cálcio e bloqueadores específicos alfa 1 possam controlar os níveis pressóricos de maneira eficaz. Outros agentes como levodopa, diuréticos, descongestionantes nasais e metildopa também devem ser interrompidos. O acetaminofen eleva falsamente as metanefrinas plasmáticas, e esta droga deve ser interrompida por um período mínimo de 5 dias antes da coleta da amostra. Alguns compostos radiopacos usados em meio de contraste como a metil-glucamina, podem também diminuir os níveis de metanefrinas urinárias<sup>2,8</sup>.

As catecolaminas plasmáticas devem ser colhidas em repouso, após 20 minutos da colocação da cânula venosa. As determinações urinárias de NA, A, metanefrinas e VAM são feitas, em geral, em amostras de urina coletada durante 24h. É necessário que o valor da creatinina urinária seja determinado concomitantemente para se checar a adequação da coleta<sup>3,8</sup>.

Condições estressantes tais como insuficiência cardíaca, infarto do miocárdio, hipoglicemia, hipotensão, hipertensão craniana, hipóxia, acidose dentre outras podem elevar as catecolaminas séricas para níveis semelhantes àqueles observados no feocromocitoma<sup>2</sup>,

Embora o feocromocitoma seja um tumor na maioria das vezes produtor de catecolaminas, ele pode produzir outros hormônios, amins e peptídeos. Em função de todos esses fatos relatados, nenhum teste bioquímico tem acurácia de 100% no diagnóstico de feocromocitoma<sup>8</sup>.

As determinações mais disponíveis são catecolaminas plasmáticas (NA + A), metanefrinas plasmáticas totais ou fracionadas (normetanefrinas e metanefrinas), metanefrinas urinárias totais ou fracionadas e VMA urinário. Os métodos mais disponíveis são os ensaios em que se utiliza a espectrofotometria para as determinações de VMA e metanefrinas totais urinárias e HPLC para determinação de catecolaminas plasmáticas e urinárias<sup>6, 8</sup>.

Recomenda-se a combinação de dois dos métodos disponíveis e que cada um deles seja repetido pelo menos duas vezes para a obtenção de melhor acurácia no diagnóstico bioquímico do feocromocitoma<sup>5,11,12</sup>.

Mais recentemente, têm sido realizadas determinações por HPLC de metanefrinas fracionadas livres no plasma, e este parece ser o método mais sensível no diagnóstico de feocromocitoma. Para entendermos a maior sensibilidade da determinação de metanefrina e normetanefrina plasmática no diagnóstico de feocromocitoma, é necessário lembrarmos que as catecolaminas liberadas na circulação são metabolizadas em localizações extra-neurais nos compostos intermediários metanefrinas e normetanefrinas e, devido a isto, esses compostos são melhores marcadores da liberação de catecolaminas. Por outro lado, sabe-se que a maior parte desses metabólitos são formados dentro do próprio tumor e que mesmo os tumores quiescentes, não liberadores de catecolaminas, podem ativamente produzir e liberar esses compostos<sup>2,6</sup>.

Desde 1995, vários grupos têm estudado a sensibilidade e especificidade das determinações plasmáticas de metanefrinas e normetanefrinas, chamadas genericamente de metanefrinas, e concluíram que valores normais de metanefrinas plasmáticas excluem o diagnóstico de feocromocitoma, mas que valores elevados não o confirmam, demonstrando que o teste, embora tenha sensibilidade muito elevada (próxima de 100%) não tem especificidade comparável<sup>8</sup>. Investigadores da *Mayo Clinic* concluem que o teste, embora altamente sensível, tem especificidade menor quando comparado com as determinações de catecolaminas e metanefrinas urinárias. Os autores sugerem que ele seja utilizado nos pacientes com alto risco para feocromocitoma (paroxismos adrenérgicos típicos, portadores de síndromes genéticas, história familiar de feocromocitoma ou incidentaloma adrenal com características radiológicas de feocromocitoma), já que nessas condições um teste de alta sensibilidade está plenamente justificável<sup>2</sup>.

Entretanto, no cenário clínico mais comumente observado, de pacientes com baixa probabilidade de feocromocitoma (hipertensão de difícil controle, paroxismos não típicos, incidentaloma adrenal sem características radiológicas de feocromocitoma), as determinações urinárias de catecolaminas e metanefrinas são suficientes e conduzem a um número menor de

falso-positivos, porque são mais específicas. *Eisenhofer et al.*<sup>16</sup> chamaram a atenção para o fato de que alguns medicamentos como fenoxibenzamina, antidepressivos tricíclicos e bloqueadores alfa adrenérgicos podem provocar falso-positivos e devem ser suspensos antes de nova determinação das metanefrinas plasmáticas. O uso dessas medicações foi excluído como determinante de falso-positivo, devendo ser realizado o teste da clonidina com determinação de metanefrinas plasmáticas para a confirmação diagnóstica<sup>16</sup>.

Na quase totalidade dos casos, as dosagens basais das catecolaminas e dos seus metabólitos são suficientes para o diagnóstico. Em raras situações, é necessário recorrer-se aos testes de supressão ou provocativos<sup>9-12</sup>. O teste de supressão mais indicado é o da clonidina, que tem o objetivo de detectar produção autônoma, tumoral, de catecolaminas. Está indicado em pacientes hipertensos, com catecolaminas pouco elevadas e com diagnóstico clínico duvidoso. Nesse teste determinou-se as catecolaminas plasmáticas antes, 1 e 2 horas após a administração oral de 0,3mg de clonidina<sup>11</sup>. A droga atua no sistema nervoso central, bloqueando o tônus simpático e conseqüentemente diminuindo a liberação de catecolaminas pelo SNS e a pressão arterial. No indivíduo sem feocromocitoma, observamos diminuição das catecolaminas plasmáticas (para níveis inferiores a 500pg/ml) acompanhada de queda da pressão arterial. No paciente com feocromocitoma, a produção tumoral de catecolaminas é autônoma e não sofre a ação do sistema nervoso central. Nesses indivíduos, a administração de clonidina não provoca diminuição significativa nos níveis de NA plasmática, embora possa diminuir a pressão arterial<sup>11</sup>.

Outro teste, ocasionalmente indicado, é o teste de estímulo com glucagon; esse hormônio estimula a produção tumoral de catecolaminas, mas não atua de forma significativa na liberação normal de catecolaminas e, portanto, provoca aumento importante desses compostos apenas nos indivíduos com feocromocitoma. Nesse teste, determinamos as catecolaminas plasmáticas antes e após 1, 2 e 3 minutos da administração de 1mg de glucagon intravenoso. Nos pacientes com feocromocitoma, observamos elevação acentuada nos níveis de catecolaminas para valores acima de 2000pg/ml. Esse teste deve ser realizado preferencialmente nos pacientes com pressão arterial normal, níveis não diagnósticos de catecolaminas, mas com quadro clínico muito sugestivo de feocromocitoma. Deve-se monitorar a pressão arterial durante o teste provocativo e, caso haja aumento excessivo sintomático da pressão, ela pode ser tratada pela administração endovenosa de nitroprussiato de sódio. Pode-se prevenir o aumento da pressão durante o teste através da administração prévia de bloqueadores de canais de cálcio<sup>3,3,15</sup>.

A orientação para o diagnóstico bioquímico de feocromocitoma, proposta por *Bravo et al.*<sup>5,11,12</sup> a partir da análise dos valores das catecolaminas plasmáticas e metanefrinas urinárias e inclui catecolaminas plasmáticas  $\geq 2000\text{pg/ml}$  e metanefrinas urinárias  $\geq 1,8\text{ }\mu\text{g/mgCr/24h}$  confirmam o diagnóstico de feocromocitoma; catecolaminas plasmáticas entre 1000 e 2000pg/ml e metanefrinas urinárias entre 1,3 e 1,8 $\mu\text{g/mgCr/24h}$  devem motivar o teste da clonidina para confirmação ou exclusão diagnóstica; catecolaminas plasmáticas  $< 1000\text{pg/ml}$  e metanefrinas  $< 1,3\text{g/mgCr/24h}$  e devem motivar o teste do glucagon para confirmação ou exclusão diagnóstica. Os autores chamam a atenção para o fato de que níveis normais de catecolaminas na vigência de sintomas sugestivos ou hipertensão arterial excluem o diagnóstico de feocromocitoma, mas que níveis basais normais em pacientes assintomáticos não excluem esse diagnóstico<sup>11</sup>.

Os métodos mais frequentemente utilizados na identificação topográfica do feocromocitoma são tomografia computadorizada (TC), ressonância magnética (RM) e mapeamento de corpo inteiro com  $^{131}\text{I}$ -meta-iodo-benzil-guanidina ( $^{131}\text{I}$ -MIBG)<sup>1-3,5,6,11,12</sup>.

A TC e a RNM são exames extremamente sensíveis na detecção dos tumores adrenais, mas a RNM é superior na localização dos extra-adrenais, principalmente os intracardíacos. A presença de tumor adrenal em paciente com diagnóstico bioquímico positivo não identifica necessariamente o feocromocitoma, já que poderíamos estar diante de um incidentaloma. O exame de RNM tem uma especificidade maior do que a TC, porque o tumor tipicamente exibe um brilho intenso nas imagens em T2, embora isto nem sempre ocorra. Outra vantagem da RNM sobre a TC, além da especificidade, é a de que ela é mais sensível na identificação de tumores extra-adrenais e é um exame que pode ser realizado em gestantes<sup>15-16</sup>. A meta-iodo-benzil-guanidina, pela sua semelhança estrutural com a NA, é captada e concentrada nas vesículas adrenérgicas e, após a administração do composto marcado ( $^{131}\text{I}$ -MIBG), o mapeamento demonstra imagens em áreas onde houver grande concentração de vesículas adrenérgicas. A vantagem do mapeamento sobre a TC e a RM é a de que o primeiro exame fornece um dado funcional, além do anatômico, e, portanto, é um método mais específico. Ocasionalmente, o método se mostra mais sensível na detecção de tumores pequenos ( $< 2\text{cm}$ ) e multifocais, nem sempre revelados pela TC. Dessa forma, o mapeamento de corpo inteiro com  $^{131}\text{I}$ -MIBG pode facilitar o diagnóstico de feocromocitomas extra-adrenais e de lesões metastáticas<sup>15</sup>.

Estudos com  $^{123}\text{I}$ -MIBG têm revelado superioridade deste material na identificação do tumor, principalmente daqueles em localizações não comuns, recorrentes ou metastáticos, mas atualmente apenas o composto  $^{131}\text{I}$ -MIBG é disponível comercialmente<sup>11</sup>. Outros agentes que



já foram utilizados em imagens de tomografia com emissão de positron (PET) são  $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxiglicose (FDG-PET) e  $^{11}\text{C}$ -hidroxiefedrina, e a experiência com esses compostos tem sido promissora. Mais recentemente, a literatura tem sugerido o uso da PET com 6- $^{18}\text{F}$ -fluordopamina para identificação de metástase de feocromocitoma<sup>2</sup>. Embora o FDG-PET possa ser usado rotineiramente em vários serviços, o PET com  $^{11}\text{C}$ -hidroxiefedrina ou 6- $^{18}\text{F}$ -fluordopamina só é disponível em alguns centros especializados<sup>3</sup>.

Na identificação topográfica do tumor, devemos lembrar que, embora o feocromocitoma seja um tumor adrenal em 90% dos pacientes, ele pode se apresentar em localizações extra-adrenais desde a base do crânio até a pelve<sup>2</sup>. Estudo recente que relata a experiência da Mayo Clinic com 236 pacientes portadores de 297 paragangliomas benignos revela que 69% está localizado na cabeça e pescoço, 21,5% está localizado no abdomen (a maioria em regiões periaórticas, pericavais, perirrenais e no órgão de Zuckerkandl) e 9,5% está no tórax (mediastino, intracardíaco e no parênquima pulmonar). A maioria dos tumores funcionantes está localizada no abdome, uma fração menor no mediastino ou coração. Os tumores da cabeça e pescoço são raramente (4%) produtores de catecolaminas. A RM foi o método mais sensível no diagnóstico, e a MIBG, embora seja o método menos sensível, é altamente específico e pode ser a única imagem positiva em alguns casos de paragangliomas.

Esses tumores podem ser múltiplos, sincrônicos ou assincrônicos, e, em função disso, o seguimento dos pacientes deve ser feito a longo prazo<sup>11</sup>.

Ressaltam-se na literatura que os tumores adrenais podem ser bilaterais, principalmente nos pacientes com síndromes genéticas. Esses tumores não são necessariamente sincrônicos, isto é, um pode preceder o outro e pacientes com essas síndromes e feocromocitoma unilateral devem ser acompanhados durante toda a vida com o objetivo de se detectar o aparecimento de tumor contra-lateral<sup>3</sup>.

A observação geral demonstra que os tumores esporádicos são, na maioria das vezes, únicos e situados nas adrenais direita ou esquerda. Muito raramente eles são múltiplos ou bilaterais, e em 10 a 15% dos pacientes eles são extra-adrenais. Na NEM2, os tumores freqüentemente são bilaterais, mas podem ser unilaterais e excepcionalmente esses pacientes possuem tumores extra-adrenais. Na síndrome VHL, os tumores são em geral bilaterais, mas é interessante chamar a atenção para maior chance de tumores extra-adrenais. Nos pacientes com paraganglioma familiar, a multiplicidade do tumor também é mais freqüente, e na NF1, tumores adrenais bilaterais são freqüentes<sup>2,8</sup>.

Feocromocitoma e paragangliomas podem se apresentar como uma emergência. O manejo no tratamento é sintoma-dependente geralmente necessitando de fármacos para

bloquear os efeitos de altas concentrações de catecolaminas circulantes. A crise hipertensiva é a emergência mais comumente associada com feocromocitoma, dessa forma é importante que a pressão arterial seja controlada a um ritmo suficiente para reduzir a toxicidade de maneira a evitar a hipoperfusão aguda, principalmente de órgãos vitais. Isto deve ser feito em um ambiente hospitalar adequadamente monitorado capaz de avaliar incessantemente os sistemas nervoso central, cardiovascular, bem como a função renal. Agentes intravenosos são preferíveis nestas circunstâncias, para permitir o ajuste da taxa de infusão de acordo com a resposta sistêmica ao uso farmacológico. A infusão contínua de fentolamina ou nitroprussiato de sódio o esquema preferido pelos grandes centros. Labetalol por via venosa em injeção em bolus, seguido de infusão contínua, também pode ser usado. Em pacientes com hipertensão, mas sem sinais de danos em órgãos vitais, anti-hipertensivos orais podem ser consideradas<sup>8</sup>.

A cirurgia é a melhor opção de tratamento para a maioria dos pacientes. O preparo pré-operatório é importante para minimizar as complicações decorrentes da cirurgia e pode demorar várias semanas. A indução da anestesia e manipulação do tumor causam liberação imprevisível de catecolaminas, que podem resultar em crises hipertensivas no transoperatório bem como arritmias. Para evitar esses problemas, pacientes devem ser submetidos a bloqueio farmacológico da síntese de catecolaminas ou de seus efeitos antes da cirurgia<sup>6</sup>.

*Amstrong et al.*<sup>6</sup> em estudo recente propõe rotina de um bloqueio dos receptores adrenérgicos no pré-operatório opondo-se a vasoconstrição induzida pelas catecolaminase. Alfa bloqueador é adicionado para se opor à taquicardia reflexa muitas vezes associada a um bloqueio uma vez que o Beta-bloqueio pode ser perigoso e é contra-indicado, porque não impede, e pode realmente aumentar, os efeitos das catecolaminas nos receptores alfa-adrenérgicos resultando em crises hipertensivas. É importante que, se os bloqueadores dos receptores beta-adrenérgicos forem utilizados, eles devem ser utilizado somente após pré-tratamento adequado com um adrenoceptores antagonistas. Uma análise retrospectiva de um bloqueio com fenoxibenzamina, prazosin ou doxazosina em preparo pré-operatório concluiu que a cirurgia é segura com cada um dessas drogas<sup>3</sup>.

Uma combinação de metyrosine, fenoxibenzamina, betabloqueador e dieta sem sal a partir de 10-14 dias antes da cirurgia proporciona um melhor controle da pressão arterial e diminui os riscos cirúrgicos<sup>6,8</sup>.

O uso combinado de tais fármacos tem sido usado por vários centros demonstrando o relaxamento da constrição da árvore vascular e aumento do volume plasmático, evitando assim a hipotensão súbita após uma vasodilatação difusa no momento da remoção do tumor. Os fluidos intravenosos 24 h antes da cirurgia são necessários para hidratar e garantir aporte

volêmico adequado. Agentes alternativos e abordagens têm sido usadas com sucesso em configurações limitadas. O bloqueador de canal de cálcio por via oral, nicardipina (3-10 dias antes da cirurgia), pode ser usado para controlar pressão arterial no trans-operatório, mas não impedem a instabilidade hemodinâmica durante a ressecção tumoral. Inibidores da enzima conversora de angiotensina também têm sido utilizados com sucesso para controlar a hipertensão em pacientes idosos com feocromocitoma<sup>6</sup>.

O manejo pré-operatório é por um período mínimo de 14 a 15 dias, com drogas alfabloqueadoras e/ou bloqueadores de canais de cálcio, estando o paciente submetido a uma dieta com ingestão livre de sal para favorecer a reposição volêmica. Com esse preparo o paciente com feocromocitoma pode ser encaminhado para a cirurgia. Esta deve ser realizada por equipe altamente treinada e familiarizada com a técnica cirúrgica e com o tratamento das complicações trans e pós-operatórias que, com frequência, ocorrem<sup>2, 3, 6, 8</sup>.

Durante o procedimento cirúrgico, seja ele aberto ou laparoscópico, a pressão arterial média, a pressão venosa central, o ritmo e a frequência cardíaca devem ser continuamente monitorizados. As reações hipertensivas que ocorrem, inevitavelmente, durante o manuseio cirúrgico do tumor devem ser tratadas com a infusão endovenosa de drogas de ação imediata, como o alfabloqueador adrenérgico fentolamina (Regitina) ou o vasodilatador de ação direta, nitroprussiato de sódio. A ocorrência de taquicardia e arritmias deve ser tratada com a administração endovenosa de propranolol. A administração de volume, principalmente após a retirada do tumor, deve ser efetuada quando os níveis de pressão arterial média e de pressão venosa central indicarem a presença de hipovolemia. A maioria dos pacientes com hipotensão no pós-operatório responde bem à administração de volume, sendo raramente necessárias drogas vasoativas. Outra ocorrência possível, mas menos provável, nas primeiras 24 a 48 horas do pós-operatório é a hipoglicemia, decorrente, provavelmente, de uma liberação maior de insulina, que antes da cirurgia estava bloqueada pelo efeito das catecolaminas sobre o pâncreas. É recomendado controle de glicemia capilar nas primeiras 48 horas do pós-operatório para prevenir esta eventualidade<sup>6, 8</sup>.

Para os feocromocitomas não esporádicos, associados à síndromes genéticas e/ou neoplasias endócrinas múltiplas é interessante lembrarmos que a hiperplasia medular difusa precede o desenvolvimento do tumor, e que apenas quando ele ocorre o paciente se torna sintomático. Esses tumores com frequência são bilaterais, embora não necessariamente sincrônicos. O tratamento ideal do feocromocitoma bilateral sintomático na vigência de tais síndromes genéticas não concentra muita divergência quanto à indicação de adrenalectomia bilateral. Nos casos de tumores unilaterais é que a questão é colocada com maior propriedade.

Os argumentos a favor da adrenalectomia bilateral são que a doença medular é difusa e bilateral, o desenvolvimento posterior de tumor contralateral é bastante provável e o feocromocitoma é um tumor com alta morbimortalidade, portanto, deve ser retirado o mais precocemente possível e, de preferência, profilaticamente, e a insuficiência adrenal primária, decorrente da adrenalectomia bilateral, é uma condição de baixa morbimortalidade. Os autores que advogam uma conduta mais conservadora, propondo adrenalectomia unilateral em casos de tumores unilaterais, consideram que o risco do desenvolvimento de um tumor contralateral deve ser pesado contra o risco de insuficiência adrenal primária<sup>8</sup>.

Até recentemente, a cirurgia para retirada do tumor adrenal era realizada apenas por via aberta (trans-abdominal, lombotomia – preferencial – ou toracofrenolaparotomia). A introdução da técnica laparoscópica para o tratamento cirúrgico do feocromocitoma introduziu um método cirúrgico seguro e menos invasivo para o tratamento desse tumor<sup>2</sup>.

#### 4. RELATO DOS CASOS

##### CASO 1:

B.S.S., 12 anos e 6 meses, feminina, branca, previamente hígida natural de Lages/SC e procedente de Herval do Oeste/SC, sem internações anteriores.

Há quatro meses com sudorese em grande quantidade associada e episódios de lipotímia, aos esforços, e a náuseas e cefaléia holocraniana que aliviava ao repouso. Há quatro dias, da internação no HIJG, referiu piora da cefaléia, náuseas e vômitos e o surgimento de hiperemia de extremidades, diminuição da acuidade visual, polidipsia e taquicardia. Não havia história familiar de neoplasias. Procurou o serviço de pronto atendimento onde detectou-se PA 230/160 mmHg e uma massa abdominal. Ao exame físico apresentava-se em bom estado geral, lúcida, orientada e contactuante, corada, hidratada, anictérica e afebril. PA 260/180 mmHg, frequência respiratória de 24 incursões por minuto. Sudorese em tronco. Aparelhos cardíaco e respiratório sem particularidades. Abdome plano, assimétrico, RHA presentes, presença de massa dolorosa à palpação em região de fossa ilíaca e flanco esquerdos. Apresentava fenômeno de Reynaud em mãos. Foi internada no HIJG para investigação diagnóstica.

Os exames laboratoriais mostraram ácido vanilmandélico (VMA): 0,5 mg/24 horas (VR: 1,5 a 9,0 mg/24horas), epinefrina urinária: 280 ug/dL (VR: <50 ug/dL), normetanefrina urinária: 5 ug/dL (VR: até 2 ug/dL), epinefrina sanguínea basal: 296 pg/mL (VR: 30 a 95 pg/mL), norepinefrina sanguínea basal: 680 pg/mL (VR: 15 a 475 pg/mL)

Durante a internação foram solicitados USG de abdome mostrando massa abdominal envolvendo vasos ilíacos e TC de abdome mostrando lesão expansiva retroperitoneal, envolvendo a artéria ilíaca e o ureter esquerdos com dilatação à montante deste. Não se observou plano de clivagem entre a massa e o músculo ílio-psoas esquerdo. O ecocardiograma não mostrava alterações. O MIBG mostrou captação da glândula adrenal esquerda e da massa abdominal

Evoluiu com persistência de níveis pressóricos aumentados (valores que variavam de 240/150 a 140/110 mmHg) sendo necessário o uso de nifedipina e bloqueador alfa 1 adrenérgico com estabilização gradual da pressão arterial sistêmica.

Mediante a história clínica e a presença de exames complementares, aventou-se a hipótese diagnóstica de feocromocitoma, sendo programada a ressecção cirúrgica. A paciente

fez uso de nifedipina e bloqueador alfa 1 adrenérgico durante 21 dias no manejo pré-operatório.

Foi submetida à adrenalectomia esquerda com exérese da tumoração abdominal na bifurcação da artéria aorta em 09/09/1998. O relatório anestésico descreveu o uso de fentanil, vecurônio, propofol e isoflurano. A cirurgia transcorreu sem intercorrências.

O resultado do anatomopatológico confirmou o diagnóstico de feocromocitoma.

No pós operatório imediato a paciente permaneceu por quatro dias em UTI sendo necessário o uso de noradrenalina 0,4 mg/Kg/min, pois apresentou hipotensão arterial sistêmica. Após administração da droga, a pressão arterial variou de 124/48 a 148/66 mmHg e a pressão venosa central de 10 a 13 mmHg. A partir do 3º dia do pós-operatório a PA manteve-se em torno de 120/60 mmHg após a diminuição gradativa da noradrenalina até 0,1 mg/Kg/min. Recebeu alta da UTI no 7º dia do pós-operatório sem outras intercorrências. Recebeu alta sem necessidade de medicação domiciliar.

A paciente manteve-se em acompanhamento ambulatorial trimestral por 4 anos, sem intercorrências. Após esse período, a USG e a TC de abdome mostraram nódulo hepático de 3,0 cm de diâmetro. Durante a evolução foi realizada biópsia percutânea, evidenciando paraganglioma metastático. A conduta foi intervenção cirúrgica com retirada do nódulo. A patologia não demonstrou invasão de cápsula e o laudo anatomopatológico evidenciou feocromocitoma.

Após 1 ano e 2 meses, houve aumento de catecolaminas urinárias NA 437 ug/24 horas (VR: 0 a 55 ug/24 horas) e metanefrinas urinárias: 2.996 ug/24 horas (VR: 105 a 354 ug/24 horas) sendo realizada nova investigação clínica com TC e RNM de abdome, MIBG que mostraram várias lesões em cadeia paraaórtica, lesão do lobo pulmonar inferior esquerdo e lesões em esterno.. Feito 3 ciclos de MIBG com altas doses (150 mcui; 300 mcui; 450 mcui) em intervalo de três meses, permanecendo os exames laboratoriais e de imagens inalterados. Após 2 meses do 3º ciclo com MIBG, tendo em vista a resposta não favorável, a paciente foi submetida a nodulectomia hepática e esvaziamento ganglionar permanecendo bem por três anos.

Em fevereiro de 2007, a RNM de seguimento ambulatorial mostrou linfonodo retroperitoneal posterior aos vasos ilíacos comuns esquerdos medindo 4,3 x 3,9 cm. A massa apresentava contornos bem definidos e aspecto homogêneo, impregnando-se fortemente pelo contraste. Não havia sinais de erosão de corpos vertebrais adjacentes. A massa causava impressão sobre o músculo psoas, mas mantinha plano de clivagem. Solicitou-se TC helicoidal de pelve que mostrou tumoração sólida de 3,4 cm entre o sacro e a artéria ilíaca

direita, que se impregnava pelo contraste. Ausência de outras linfonodomegalias. A MIBG não mostrou captação orgânica pelo contraste. Diagnosticou-se paraganglioma recidivado sendo realizada linfadenectomia pélvica sem intercorrências. O anatomopatológico evidenciou paraganglioma sem componentes de malignidade.

Até o presente momento a paciente está assintomática, mantendo-se em acompanhamento ambulatorial com a realização periódica de exames complementares (laboratoriais e de imagem) que se mantém sem alterações.

### CASO 2:

K.U.B, masculino, 13 anos e 3 meses, natural e procedente de Jaraguá do Sul/SC. Várias internações anteriores por broncopneumonias

Há aproximadamente cinco meses da admissão no HJG, o paciente percebeu tumoração abdominal. Não houve relato de outras queixas. Procurou atendimento no Hospital de Jaraguá do Sul onde foram solicitados exames de imagem. A USG de abdome total (17/01/2009) mostrou a presença de grande lesão expansiva sólida em hipocôndrio/flanco esquerdo, com múltiplas áreas de transformação cística de permeio e limites definidos, medindo aproximadamente 13,4 x 10,7 x 8,6 cm. Tal lesão apresentava íntimo contato com a artéria aorta insinuando-se posteriormente à mesma, o que sugeria sua topografia retroperitoneal. Esta lesão exibia ainda íntimo contato com os corpos vertebrais lombares, rim esquerdo, baço e cauda pancreática. Observou-se linfonodomegalia em cadeia interaortocaval, medindo 2,4 cm. Fígado de dimensões normais contornos regulares e textura homogênea. A impressão diagnóstica era de uma grande lesão expansiva sólida em retroperitônio à esquerda, de provável natureza neoplásica.

A TC de abdome total realizada em 21/01/2009 mostrou volumosa lesão expansiva localizada em abdome esquerdo de contornos bem delimitados, medindo aproximadamente 12,5 x 8,0 x 1,0 cm mostrando coeficiente de atenuação heterogêneos com área cística central. A lesão era retroperitoneal e fazia compressão sobre o rim esquerdo deslocando lateralmente o ureter homolateral. Presença de adenomegalias em região interaortocaval mensurada em 2,2 x 2,0 cm.

Foi realizada biópsia da lesão em 26/01/2009 e o resultado do exame anatomopatológico mostrou neoplasia glandular de células claras. A criança foi então encaminhada ao HJG para investigação diagnóstica.

Ao exame físico admissional no HIJG o paciente apresentava-se em bom estado geral, aparelhos cardíaco e respiratório sem particularidades. Abdome plano, RHA presentes, flácido, depressível, massa palpável em hipocôndrio e flanco esquerdos.

Os exames laboratoriais mostraram VAM, catecolaminas urinárias dentro dos padrões de normalidade e a noradrenalina plasmática no valor de 784 pg/mL (VR: até 420 pg/mL). Realizado TC em 05/03/2009 que mostrou volumosa lesão expansiva localizada em hemiabdomen esquerdo, de contornos lobulados e limites parcialmente definidos, apresentando centro hipodenso que não se realçava pelo contraste. A lesão iniciava ao nível da cauda do pâncreas, estendia-se inferiormente até a bifurcação das ilíacas e cruzava a linha média. Apresentava íntimo contato com a cauda do pâncreas, artéria aorta (deslocando-a anteriormente), vasos renais esquerdos com desvio do eixo renal com hilo posicionado lateralmente, musculatura íleo-psoas e abdominal anterolateral esquerdas, alguns copos vertebrais e alças intestinais adjacentes. Após a injeção de contraste iodado endovenoso, observou-se vasos calibrosos no interior da formação na sua porção anterior lateral esquerda. A massa media cerca de 14,0 x 10,0 x 7,0 cm.

Realizado estudo funcional com MIBG I<sub>131</sub> demonstrando presença de feocromocitoma com captação abdominal.

Em 11/05/2009 foi feito diagnóstico pré-operatório de feocromocitoma em adrenal esquerda, sendo feito o manejo pré-operatório com prazosin por duas semanas e realizada a ressecção do tumor de retroperitônio com adrenalectomia esquerda, nefrectomia esquerda e colectomia parcial com anastomose término-terminais, pois observou-se presença de tumoração aderida a aorta de dimensões 15 x 4 cm com plano de clivagem e outra, em cólon transverso de dimensões 6,0 x 5,0 cm com continuidade com a parede do cólon e omento.

No pós-operatório o paciente evoluiu com hipotensão arterial (valores em torno de 80 x 50 mmHg) responsivo a reposição volêmica. Recebe alta hospitalar clinicamente estável com orientações de retorno ambulatorial para acompanhamento médico.

O paciente retornou em 2 semanas ao ambulatório da cirurgia pediátrica (CIPE), no HIJG, apresentando-se clinicamente estável sem queixas. Retornou após seis meses da cirurgia ao ambulatório de oncologia do HIJG para acompanhamento médico mantendo-se bem clinicamente sem queixas.



### CASO 3:

A.W. masculino 7 anos e 9 meses, sexo masculino.

Paciente com história de sudorese excessiva há dois anos e cefaléia há quatro meses. Há um mês com níveis pressóricos elevados. Realizado na cidade de origem USG abdominal mostrando massa em suprarrenais. Foi encaminhado ao Hospital Infantil Joana de Gusmão em Florianópolis/SC para investigação diagnóstica.

Os exames laboratoriais apresentaram as seguintes dosagens: VAM: 67,1 mg/24 horas (VR: < 6,7) e metanefrinas totais: 9.195 ug/24 horas (VR: <1.000) sendo que tal exame foi repetido e confirmado na mesma amostra. Catecolaminas séricas normais e catecolaminas urinárias mostrando elevação da noradrenalina

Durante a internação foi realizada TC de abdome mostrando lesão expansiva sólida, bilateral, originária da glândula suprarrenal de contornos regulares e bem definidos medindo . 4,8 x 4,0 x 4,3 cm à esquerda e 2,6 x 2,6 x 3,0 cm à direita apresentando centro de necrose à esquerda

Estudo funcional com MIBG compatível com a hipótese de feocromocitoma bilateral referido no exame de TC, grau discreto de concentração do radiofármaco, baixa probabilidade de metástases à distancia.

Durante a internação apresentou quadros de sudorese associado a palpitações e a picos hipertensivos.

Estabelecido diagnóstico de feocromocitoma bilateral. Administrado prazosin por 3 semanas com controle de PA

Em 24/05/2010 foi realizada adrenalectomia bilateral sem intercorrências no trans-operatório. Necessitou do uso de noradrenalina por 1 dia após a cirurgia. Permaneceu com níveis tensionais dentro dos padrões de normalidade para sua faixa etária. Realizado ultrassonografia de abdome evidenciando discreto derrame pleural bilateral sem ascite.

Os exames solicitados para descartar neoplasias endócrinas múltiplas (NEM) tais como USG de tireóide, eletrólitos, calcitonina, paratormônio e a pesquisa da mutação RET oncogene, foram normais.

O paciente recebe alta com orientações para o uso oral domiciliar de hidro cortisona 10mg 3 vezes ao dia, fludrocortisona 0,1 mg 1 comprimido ao dia. Foram dadas orientações de como proceder em casos de urgências médicas bem como retorno para acompanhamento médico ambulatorial em duas semanas.

Até a presente data, o paciente retornou por três vezes ao ambulatório do HIJG, 2 semanas, 2 meses e 8 meses após a cirurgia e em todas as consultas apresentou-se clinicamente bem sem queixas e com boa resposta ao tratamento cirúrgico bem como a terapia medicamentosa. Os exames de imagem permanecem sem novas alterações.

## 5. DISCUSSÃO

Os feocromocitomas são tumores originados nas células cromafins do eixo simpático adrenomedular, produtores autônomos de catecolaminas, especialmente adrenalina e/ou noradrenalina. São tumores raros na infância com uma incidência de 0,11 caso para cada milhão de crianças<sup>6, 9, 11-15</sup>.

*Faiçal et al.*<sup>1</sup> referem que 90% dos casos são de localização suprarrenal. Os paragangliomas são mais frequentemente encontrados em regiões paraaórticas como na bifurcação das artérias ilíacas, topografia denominada de órgão de Zuckerkandl. Neste estudo os três casos relatados apresentaram tumoração adrenal, sendo que no primeiro deles houve acometimento simultâneo do órgão de Zuckerkandl e em outro havia tumoração paraótica.

*Bravo et al.*<sup>5, 11, 12</sup> descreveram que os sinais e sintomas do feocromocitoma e dos paragangliomas são decorrentes da hipersecreção tumoral de norepinefrina, epinefrina e dopamina embora a secreção simpática central também contribua na produção de tais substâncias. Nesse relato observou-se a correspondência entre o quadro clínico e os achados laboratoriais em todos os pacientes.

*Bravo et al.* e *Ein et al.*<sup>5, 11, 12, 18</sup> relataram que a tríade clássica do tumor, manifestada por cefaléia, sudorese e taquicardia, usualmente acompanhada de HAS, ocorre na maioria dos pacientes. Já *Baguet et al.*<sup>17</sup> relataram que 50% dos pacientes com feocromocitoma apresentam pelo menos um dos três sintomas. Nesse relato encontrou-se a tríade clássica em dois pacientes e em um deles massa abdominal palpável como única manifestação clínica

Conforme *Pereira et al.*<sup>3</sup> o quadro clínico dos pacientes com feocromocitoma é consequência direta dos efeitos cardiovasculares, metabólicos e viscerais das catecolaminas secretadas, embora nem sempre seja possível correlacionar o quadro clínico com os níveis dessas aminas. Tal afirmação evidenciou-se nesse trabalho, pois o caso 2 aqui relatado apresentou valores de catecolaminas urinárias dentro dos padrões de normalidade, embora os valores das catecolaminas séricas estivessem elevados.

*Neumann et al.*<sup>15</sup> relataram que na maioria das vezes o feocromocitoma é um tumor esporádico, contudo eventualmente pode apresentar-se como uma patologia genética

associada a neoplasias endócrinas múltiplas como NEM2, VHL e NF1. Nesse relato não houve tal associação no momento do diagnóstico. Contudo, *Pereira et al.*<sup>3</sup> relataram que em casos de tumores esporádicos é importante o acompanhamento ambulatorial por tempo prolongado a fim de observar o surgimento ou a manifestação de tais comorbidades. Nesse estudo os três pacientes permanecem em seguimento ambulatorial, dois deles no próprio HIJG e até o presente momento a pesquisa para tais associações permanece negativa.

*Faiçal et al.*<sup>1</sup> relataram que o diagnóstico baseia-se nas dosagens séricas e urinárias de catecolaminas ou seus metabólitos. Nesse estudo, dos três casos relatados em um deles não houve a elevação dos valores urinários.

*Bravo et al.*<sup>5,11,12</sup> relataram que a avaliação topográfica do tumor é realizada principalmente na visualização de abdome e pelve com TC e RNM. Caso tais exames de imagens não revelem a presença do tumor, mas o diagnóstico bioquímico permaneça firmado, é importante solicitar I-MIBG que além de confirmar o diagnóstico topográfico de tumores de pequeno diâmetro é capaz de revelar tanto paragangliomas quanto focos metastáticos. Nesse estudo, os três pacientes foram submetidos a TC e MIBG. Em um deles, baseado em suspeita clínica, houve a realização da RNM no seguimento ambulatorial para pesquisa de recidiva tumoral.

O tratamento cirúrgico, com retirada total de todos os focos de tecido tumoral, constitui o único tratamento eficaz para o feocromocitoma e os paragangliomas<sup>5,6,10,15</sup>. Contudo, em todas as referências aqui citadas observou-se a importância essencial do manejo clínico pré-operatório. *Turner et al.*<sup>19</sup> em estudo de coorte com 15 crianças com feocromocitoma, realizado na *University of Southern California School* mostraram a eficácia em realizar um bloqueio adrenérgico com alfa 1 bloqueador por 14 dias antes da cirurgia. Referiram que apenas 2 dos 15 pacientes (13,33%) apresentaram crises hipertensivas no transoperatório. Nesse relato os três pacientes submeteram-se a manejo pré-operatório com bloqueador alfa 1 adrenérgico.

A adrenalectomia foi a cirurgia referida em todas as referências aqui citadas. Nesse estudo todos os pacientes foram submetidos a tal procedimento.

*Ein et al.*<sup>18</sup> relataram que a recidiva é comum em crianças com feocromocitoma, principalmente aquelas com a forma familiar. Em um relatório de 14 casos, quatro deles

(28%) tiveram recidiva no prazo de seis anos. Nesse trabalho, dos 3 casos relatados, um deles apresentou três recidivas sendo a primeira quatro anos após a primeira cirurgia.

*Bravo et al.*<sup>5,11,12</sup> relataram a importância em se manter um seguimento ambulatorial bianual pós operatório a longo prazo para todos os pacientes, sendo que para os casos de feocromocitoma familiar, tumores bilaterais e os casos que apresentarem doenças genéticas associadas o acompanhamento deve ser feito anualmente. Nesse estudo os três pacientes permanecem em acompanhamento médico ambulatorial.

Com este estudo, pretende-se ressaltar a importância do diagnóstico diferencial de HAS em crianças frente aos principais aspectos epidemiológicos e às manifestações clínicas mais frequentes da doença, visando deste modo proporcionar tanto o diagnóstico precoce e quanto o encaminhamento para tratamento em centros de referência.

## 6. REFERÊNCIAS

1. Faíçal S, Shiota D. Feocromocitoma: atualização diagnóstica e terapêutica. Rev Ass Med Brasil 1997; 43(3): 237-244
2. Up to date [homepage na Internet]. Pheochromocytoma in children. [atualizada em 2011 Jan]. Disponível em <http://www.uptodate.com/online/content/topic.do?topicKey=pediando/7738&view=print>. Acesso em 2011 Feb 12.
3. Pereira MAA, Souza BF, Freire DS, Lucon AM. Feocromocitoma: artigo de revisão. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia 2004; 48(5): 751-775
4. O'Connor D. Pheochromocytoma. In "Cecil Textbook of Medicine. Bennet & Plum (Eds)" 20 th Ed. Philadelphia: Saunders 1996;1254-1257.
5. Bravo EL. Pheochromocytoma. Cardiol Rev. 2002;10:44-50.
6. R Armstrong, M Sridhar, K L reenhalgh, L Howell, C Jones, C Landes, JL McPartland, C Moores, PD Losty and M Didi. Phaeochromocytoma in children. Arch Dis Child 2008;93:899-904.
7. Herdy GVH, Olivaes MC, Lopes GS, Pontes CAG, Filho JBO, Fonseca EC. Feocromocitoma em criança. Arq Bras de Cardiologia 2005; 84(3): 267-269
8. Kocak S, Aydintug S, Canakci N. Alpha blockade in preoperative preparation of patients with pheochromocytomas. Int Surg 2002;87(3):191-194.
9. Piovesan EJ, Moeller L, Piovesan LM, Werneck LC, Carvalho JLG. Cefaléia em pacientes com feocromocitoma – influência da pressão arterial.. Arquivos de neuro-psiquiatria. São Paulo; 1998; 58(2): 255-257
10. Georgetti FC, Eugênio GR. Feocromocitoma: uma causa rara de hipertensão arterial na infância. Rev paul de pediatr. São Paulo; 2007; 25 (3); 289-293
11. Bravo EL, Tarazi RC, Gifford RW Jr, Steward BH. Circulating and urinary catecholamines in pheochromocytoma. Diagnostic and pathophysiologic implications. N Engl J Med 1979;301:682-686.
12. Bravo EL, Tagle R. Pheochromocytoma: State-of-the-art and future prospects. Endocrine Reviews 2003; 24:539-553.
13. Costa L, Gomes AT. Feocromocitoma. Revisão Faculdade de Medicina da Universidade do Porto; Serviço de Cirurgia Geral, Hospital de São João, Porto ©ArquiMed, 2008;22(6):177-187

14. Dahia PLM. Patogênese molecular do feocromocitoma. Departamento of câncer biology of Havard medical School. Boston; MA, EUA. Arq Bras Endocrinol Metab São Paulo dez. 2001; 45(6): 507-519
15. Neumann HP, Bausch BS, McWhinney SR, Bender BU, Gimm O, Franke G, et al and the Freiburg-Warsaw-Columbus Pheochromocytoma Study Group. Germ-line mutations in nonsyndromic pheochromocytoma. N Engl J Med 2002;346:1459-66.
16. Eisenhofer G, Goldstein DS, Walther MM, Friberg P, Lenders JW, Keiser HR, et al. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: how to distinguish true-from false-positive test results. J Clin Endocrinol Metab 2003;88:2656-66.
17. Baguet JP, Hammer L, Mazzuco TL, et al. Circumstances of discovery of phaeochromocytoma: a retrospective study of 41 consecutive patients. Eur J Endocrinol 2004; 150:681.
18. Ein SH, Shandling B, Wesson D, Filler R. Recurrent pheochromocytomas in children. J Pediatr Surg 1990; 25:1063.
19. Turner MC, DeQuattro V, Falk R, et al. Childhood familial pheochromocytoma. Conflicting results of localization techniques. Hypertension 1986; 8:851.

## **NORMAS ADOTADAS**

Adotou-se a normatização para os Trabalhos de Conclusão de Curso de Graduação em Medicina, de acordo com a Resolução nº 001/2001, do Colegiado do Curso de Graduação em Medicina da Universidade Federal de Santa Catarina – Centro de Ciências da Saúde – Florianópolis/SC, 2001.





Hospital Infantil Joana de Gusmão

Comitê de Ética em Pesquisa

### **Justificativa da Ausência do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**

**Nome do Projeto:** Feocromocitoma e paraganglioma: relato de três casos de crianças atendidas no HIJG em Florianópolis/SC

Pesquisador: Hugo Jefer Mendes de Amorim

Orientador: Prof. Dr. Jose Antonio de Souza

Coorientadores: Prof. Dr. Edevard Jose Araújo e Profa. Denise Bousfield da Silva

Trata-se de um relato de três casos de pacientes com diagnóstico de feocromocitoma e paragangliomas atendidos no Hospital Infantil Joana de Gusmão (HIJG). Os dados serão coletados em prontuários fornecidos pelo Serviço de Arquivo Médico e Estatística (SAME) do HIJG.

O projeto não apresenta riscos ou benefícios aos pacientes participantes dele. A pesquisa será suspensa se assim definir o CEP do HIJG e será encerrada quando a casuística for toda estudada. O trabalho não necessitará de serviços auxiliares ou gastos do hospital ou terceiros.

Os dados coletados serão armazenados, analisados e comparados com a literatura pertinente. O período de armazenamento será de cinco anos em local seguro, sendo incinerados posteriormente. O acesso aos dados será permitido somente às pessoas diretamente relacionadas com a pesquisa.

Por se tratar de relato de casos, e considerando que um dos pacientes é maior de idade e os três não são procedentes de Florianópolis, solicito que o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) seja dispensado para os pacientes que não conseguirmos contato.

Estou ciente da importância do TCLE e da Resolução 196/96 que é enfática em relação à obtenção do TCLE em seu capítulo IV: “O respeito devido à dignidade humana exige que toda pesquisa se processe após consentimento livre e esclarecido dos sujeitos, indivíduos ou grupos que por si e/ou por seus representantes legais manifestem a sua anuência

à participação na pesquisa”. Comprometo-me com o paciente e seus familiares bem como com o CEP no que diz respeito à garantia de sigilo, privacidade e liberdade para acompanhar cada etapa do estudo. Ao final da pesquisa, disponibilizarei aos pacientes nela citados o Trabalho de Conclusão de Curso, se assim for desejado.

O responsável pela instituição que tem a guarda do material está ciente das intenções dos pesquisadores e consente com a utilização do material, salvaguardando os interesses dos doadores do material, sua imagem e sua privacidade.

Os pesquisadores assumem a responsabilidade pelas informações apresentadas e deixam a disposição dos pacientes ou responsáveis legais, o trabalho de conclusão de curso.

---

José Antonio de Souza ( Orientador)

---

Hugo Jefter Mendes de Amorim (Pesquisador

## **TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

Título do Trabalho: **FEOCROMOCITOMA EM CRIANÇAS: RELATO DE TRÊS CASOS**

*Senhores Pais:*

Por Favor, leiam atentamente as instruções abaixo antes de decidir com seu (sua) filho (a) se ele (a) deseja participar do estudo e se o Senhor (a) concorda com que ele (a) participe do presente estudo. Se possível, discuta esse assunto com seu (sua) filho (a) para que seja uma decisão em conjunto.

Eu, \_\_\_\_\_ confirmo que *Hugo Jefter Mendes de Amorim* discutiu comigo este estudo. Eu compreendi que:

1. O presente estudo é parte do trabalho de Conclusão de Curso, do pesquisador *Hugo Jefter Mendes de Amorim*

2. O OBJETIVO DESTA ESTUDO É ANALISAR O PRONTUÁRIO DE TRÊS PACIENTES PORTADORES DE FEOCROMOCITOMA E ASSITIDOS PELO SERVIÇO DE CIRURGIA PEDIÁTRICA DO HJG E FAZER UMA REVISÃO DA LITERATURA MÉDICA DESSE TEMA.

3. Minha participação e do meu filho colaborando neste trabalho é muito importante porque permitirá estimular o avanço do conhecimento e prática médicas no diagnóstico precoce e avaliar o tratamento, melhorando assim a sobrevida dos futuros pacientes. A participação do meu filho na pesquisa implica em eu responder a algumas perguntas sobre feocromocitoma e paragangliomas e o pesquisador irá utilizar as informações e dados da história médica e exame físico, bem como de exames complementares e descrição do tratamento registrados no prontuário do meu filho. Fui esclarecido de que não há riscos relacionados à pesquisa.

4. O Hospital Infantil Joana de Gusmão também está interessado no presente estudo e já deu a permissão por escrito para que esta pesquisa seja realizada. Porém minha participação e de meu filho (a), ou não, no estudo não implicará em nenhum benefício ou restrição de qualquer ordem para meu (sua) filho (a) ou para mim.

5. Eu também sou livre para não participar desta pesquisa se não quiser. Isto não implicará em quaisquer prejuízos pessoais ou no atendimento de meu filho (a). Além disto, estou ciente de que em qualquer momento, ou por qualquer motivo, eu ou minha família podemos desistir de participar da pesquisa.

6. Estou ciente de que o meu nome e o do meu filho não serão divulgados e que somente as pessoas diretamente relacionadas à pesquisa terão acesso aos dados e que todas as informações serão mantidas em segredo e somente serão utilizados para este estudo.

7. Se eu tiver alguma dúvida a respeito da pesquisa, eu posso entrar em contato com o Prof. Dr. Jose Antonio de Souza 48 99818651 ou com o acadêmico Hugo Jefter Mendes de Amorim pelo telefone 48 9902 2841.

8. Eu concordo em participar deste estudo.

Nome e assinatura de participante maior de 14 anos:

---

Nome e assinatura do responsável legal pela criança:

---

Entrevistador: Hugo Jeffer Mendes de Amorim

---

Data: Florianópolis, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2011

**Em caso de dúvidas relacionadas aos procedimentos éticos da pesquisa, favor entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa, do Hospital Infantil Joana de Gusmão, pelo telefone (48) 32519092).**

**NOME DO PROJETO: FEOCROMOCITOMA E PARAGANGLIOMAS: REALTO DE TRÊS CASOS DE CRIANÇAS ATENDIDAS NO HOSPITAL INFANTIL JOANA DE GUSMÃO DE FLORIANÓPOLIS SC**

**Analisar os prontuários de três pacientes portadores de feocromocitoma e paragangliomas tratados pelo serviço de cirurgia pediátrica do HIJG e fazer uma revisão de literatura.**

A Resolução 196/96 é enfática em relação à obtenção do TCLE em seu capítulo IV: “O respeito devido à dignidade humana exige que toda pesquisa se processe após consentimento livre e esclarecido dos sujeitos, indivíduos ou grupos que por si e/ou por seus representantes legais manifestem a sua anuência à participação na pesquisa”.

Trata-se de um projeto de pesquisa de conclusão do curso de graduação de medicina da UFSC que será desenvolvido no serviço de cirurgia pediátrica, que visa relatar três casos de crianças que apresentaram de Feocromocitoma ( tumores provenientes da medula adrenal) e paraganglioma (quando a localização é extra-adrenal) que são tratados no HIJG. Os dados serão coletados no prontuário fornecido pelo Serviço de Arquivos Médicos e Estatísticos (SAME), após aprovação do CEP.